

Nuzolvence® (zoliflodacina): primer antibiótico oral de dosis única aprobado por la FDA para la gonorrea urogenital no complicada

Martín Pérez-Leal.

Facultad de Ciencias de Salud, Universidad Europea de Valencia; Centro Avanzado de Microbiología Aplicada, Universitat Politècnica de València.

*En diciembre de 2025, la FDA aprobó Nuzolvence® (zoliflodacina), una dosis única oral (3 g) indicada para el tratamiento de la gonorrea urogenital no complicada en adultos y pacientes pediátricos ≥ 12 años y ≥ 35 kg. Se trata del primer antibiótico de clase nueva (spiropiridinetrionas) frente a *Neisseria gonorrhoeae* aprobado en casi dos décadas. La aprobación se sustentó en un ensayo fase 3 internacional (n=930) que demostró no ser menos efectivo frente a ceftriaxona IM + azitromicina, con curación microbiológica urogenital del 90,9% y un perfil de seguridad favorable.*

La gonorrea continúa representando una elevada carga global de enfermedad (aprox. 82 millones de casos anuales), en un contexto de aumento sostenido de la resistencia antimicrobiana que ha comprometido a macrólidos, quinolonas y cefalosporinas de espectro extendido. En EE. UU., es la segunda infección bacteriana de transmisión sexual más notificada, y los CDC (Centros para el Control de Enfermedades, por sus siglas en inglés) advierten que el control de la enfermedad depende críticamente de disponer de tratamientos eficaces, ante la emergencia de cepas con susceptibilidad reducida a ceftriaxona. Hasta la autorización de zoliflodacina, la pauta preferente en guías CDC se centraba en ceftriaxona intramuscular (IM), con recomendaciones estrictas de vigilancia de fallos terapéuticos. La descripción reciente de aislados XDR (extensively drug-resistant) reafirma la necesidad de nuevas dianas y clases (1-2).

Zoliflodacina inaugura la clase de las spiropiridinetrionas y actúa por inhibición de topoisomerasas bacterianas tipo II (ADN girasa y topoisomerasa IV) mediante un modo de unión distinto al de las fluoroquinolonas, con preferencia por GyrB/ParE y sin resistencia cruce-

da descrita con otras clases. En una cohorte europea de 1.209 aislamientos clínicos, *N. gonorrhoeae* mostró alta susceptibilidad in vitro a zoliflodacina y conservación del blanco GyrB, un dato de vigilancia relevante para la barrera genética inicial (3-5).

El ensayo pivotal NCT03959527 (abierto, aleatorizado, 5 países) comparó zoliflodacina 3 g vía oral (VO) en dosis única con ceftriaxona 500 mg IM + azitromicina 1 g VO. El criterio primario fue la curación microbiológica urogenital al día 6 (± 2). Zoliflodacina alcanzó no ser inferior con 90,9% de curación frente al 96,2% del comparador (diferencia -5,3%). Los resultados en sitios extragenitales fueron comparables en los análisis, aunque la indicación aprobada por FDA se limita al tracto urogenital. En el programa clínico no se observaron acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco. Los eventos adversos más frecuentes fueron neutropenia, cefalea, leucopenia, mareo, náuseas y diarrea. Un estudio a nivel cardiaco demostró ausencia de prolongación clínicamente relevante del intervalo QT a dosis terapéuticas /supraterapéuticas (6-8).

La posología y administración registrada serían 3 g VO en dosis única, en ≥ 12 años y ≥ 35 kg. En-

tre las advertencias y precauciones figurarían: toxicidad embrio-fetal (evitar en embarazo; test de embarazo previo), toxicidad testicular y riesgo potencial sobre la fertilidad masculina. Contraindicado el uso concomitante con inductores moderados o potentes de CYP3A4 por descenso de exposición y posible fracaso terapéutico. En un estudio específico de interacción con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A4), el aumento de exposición no fue clínicamente relevante a esta dosis única, sugiriendo un riesgo bajo con inhibidores potentes (8-11).

En conjunto, Nuzolence® (zoliflodacina) aporta una alternativa oral en monodosis con eficacia no inferior al estándar inyectable y un mecanismo de acción de nueva clase, lo que la convierte en una herramienta estratégica frente a las resistencias de *N. gonorrhoeae*. Fuera de EE. UU., la autorización en la UE y el Reino Unido continúa pendiente. En Europa se han formalizado decisiones que avalan la continuidad del desarrollo regulatorio, pero no se ha comunicado una autorización por parte de la EMA a la fecha. En paralelo, se prevén presentaciones y registros en numerosos países para facilitar el acceso responsable una vez se obtengan las aprobaciones locales.

Bibliografía

- van Hal SJ, Sherry N, Coombs G, Mowlaboccus S, Whiley DM, Lahra MM. Emergence of an extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clone. *Lancet Infect Dis*. 2024 Sep;24(9):e547-e548. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00486-9.
- Chidiac O, AlMukdad S, Harfouche M, Harding-Esch E, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of gonorrhoea: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions, World Health Organization European Region, 1949 to 2021. *Euro Surveill*. 2024;29(9):2300226. doi:10.2807/1560-7917.ES.2024.29.9.2300226
- Bradford PA, Miller AA, O'Donnell J, Mueller JP. Zoliflodacin: An Oral Spiropyrimidinetrione Antibiotic for the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, Including Multi-Drug-Resistant Isolates. *ACS Infect Dis*. 2020 Jun 12;6(6):1332-1345. doi: 10.1021/acscinfdis.0c00021.
- Unemo M, Ahlstrand J, Sánchez-Busó L, et al. High susceptibility to zoliflodacin and conserved target (GyrB) for zoliflodacin among 1209 consecutive clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates from 25 European countries, 2018. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(5):1221-1228. doi:10.1093/jac/dkab024
- Jacobsson S, Kularatne R, Kittiyaowamarn R, et al. High in vitro susceptibility to the first-in-class spiropyrimidinetrione zoliflodacin among consecutive clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Thailand (2018) and South Africa (2015-2017). *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(12):e01479-19. doi:10.1128/AAC.01479-19.
- Luckey A, Balasegaram M, Barbee LA, et al. Zoliflodacin versus ceftriaxone plus azithromycin for treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea: an international, randomised, controlled, open-label, phase 3, non-inferiority clinical trial. *Lancet*. 2026;407(10524):147-160. doi:10.1016/S0140-6736(25)01953-1.
- NCT03959527 – Zoliflodacin in Uncomplicated Gonorrhoea. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959527>
- Newman LM, Kankam M, Nakamura A, et al. Thorough QT Study To Evaluate the Effect of Zoliflodacin, a Novel Therapeutic for Gonorrhea, on Cardiac Repolarization in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(12):e0129221. doi:10.1128/AAC.01292-21
- Beninger P. NUZOLVENCE (zoliflodacin). *Clin Ther*. Published online February 13, 2026. doi:10.1016/j.clinthera.2026.01.010
- Luckey A, Alirol E, Delhomme S, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of zoliflodacin granules for oral suspension: Phase I open-label randomized cross-over study in healthy subjects. *Clin Transl Sci*. 2023;16(5):770-780. doi:10.1111/cts.13487
- US FDA – Etiquetado y Revisión Integrada de Zoliflodacin (NDA 219491) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/219491Orig1s000lbl.pdf